

# Promoting healthy ageing

Citation for published version (APA):

Connell, N. J. (2021). *Promoting healthy ageing: in pursuit of metabolic health through nutritional intervention, physical activity, and the molecular clock*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Ridderprint. <https://doi.org/10.26481/dis.20210122nc>

**Document status and date:**

Published: 01/01/2021

**DOI:**

[10.26481/dis.20210122nc](https://doi.org/10.26481/dis.20210122nc)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Appendix

### Samenvatting

---

## **Het bevorderen van gezond ouder worden**

### **Het nastreven van metabole gezondheid door middel van voedingsinterventie, fysieke activiteit en de biologische klok**

#### **Relevantie**

Gedurende de afgelopen 200 jaar is de wereldwijde levensverwachting van de mens fors gestegen. Deze stijging is het gevolg van het implementeren van hygiëne maatregelen, de voortdurende vooruitgang van de gezondheidszorg en de verkrijgbaarheid van betere voeding. Tegelijkertijd neemt binnen de bevolking het aandeel ouderen boven de 65 jaar gestaag toe als gevolg van de stijgende levensverwachting. Dit wordt ook wel ‘vergrijzing’ genoemd. Met een hogere leeftijd wordt de kwaliteit van leven echter ook (negatief) beïnvloed. Er is namelijk een verhoogd risico op morbiditeit met gevorderde leeftijd als gevolg van niet-overdraagbare ziekten zoals diabetes mellitus type 2 (T2DM), hart- en vaatziekten, maligniteiten en degeneratieve ziekten. Deze ziektebeelden zijn dominant vertegenwoordigd in de lijst van de belangrijkste oorzaken van sterfte. Samen zorgen de stijging van de levensverwachting, de verandering van de demografische samenstelling door de vergrijzing én de chronische aard van niet-overdraagbare ziekten voor een toename van de sociaaleconomische belasting van de maatschappij. Deze toenemende belasting rechtvaardigt daarom een verschuiving in het denken van het nastreven van een langere levensduur naar het verbeteren van de gezondheidsduur.

#### **Doel van het proefschrift**

In dit proefschrift ligt de focus op het aanpakken van twee kenmerken van veroudering, namelijk de mitochondriële disfunctie en de onregelde energiestatus van de cel. Het doel van dit proefschrift is deze twee kenmerken van veroudering te beïnvloeden en zo nieuwe doelen te identificeren en te onderzoeken die het gezond ouder worden kunnen bevorderen door het verbeteren van de metabole gezondheid.

De enzymen adenosinemonofosfaat-geactiveerde proteïne kinase (AMPK) en sirtuin 1 (SIRT1) worden beschouwd als sensoren die gevoelig zijn voor

veranderingen in het energieniveau van de cel. De energiestatus van een cel wordt weerspiegeld door de verhouding tussen adenosinemonofosfaat (AMP) en adenosinetrifosfaat (ATP) en door de redoxpotential van nicotinamide-adenine-dinucleotide ( $\text{NAD}^+$ ) en NADH. Een hoge verhouding tussen AMP en ATP of een hoge redoxpotential van  $\text{NAD}^+$ /NADH weerspiegelt een tekort aan energie en roept een reactie op om het katabole cellulaire metabolisme te optimaliseren. Deze reactie is afkomstig van AMPK die vervolgens SIRT1 activeert, die op zijn beurt peroxisoom-proliferator-geactiveerde receptor gamma-co-activator-1-alfa (PCG-1 $\alpha$ ) en forkhead box proteïne O1 (FOXO1) activeert. Deze factoren zorgen voor de aanmaak van nieuwe mitochondriën, ook wel mitochondriële biogenese genoemd, en coördineren de verbranding van koolhydraten en vetzuren, waardoor de mitochondriële functie en de algehele metabole gezondheid worden bevorderd.

De redoxpotential van  $\text{NAD}^+$ /NADH speelt een centrale rol bij de activering van AMPK en SIRT1. Daarom is het beïnvloeden van het  $\text{NAD}^+$  metabolisme een belangrijk doelwit om de gunstige gezondheidseffecten van de AMPK/SIRT1-as op te wekken.

In **Hoofdstuk 2** wordt de beschikbare literatuur over de effectiviteit van het beïnvloeden van het  $\text{NAD}^+$  metabolisme bij de mens bestudeerd met als doel het identificeren van strategieën om de metabole gezondheid in mensen te verbeteren. Deze evaluatie leidt tot de volgende conclusies: 1) lichaamsbeweging en calorische restrictie versterken de expressie van nicotinamide-fosforibosyltransferase (NAMPT) en waardoor de  $\text{NAD}^+$  niveaus toenemen; 2)  $\text{NAD}^+$ -precursoren kunnen de  $\text{NAD}^+$  spiegels verhogen en worden over het algemeen goed verdragen door de mens, vooral in de vorm van nicotinamide riboside; 3) klinische humane interventiestudies die de impact van CD38-remmers, poly(ADP-ribose) polymerase-1-remmers of L-tryptofaan hebben onderzocht op de beschikbaarheid van  $\text{NAD}^+$  ontbreken vooralsnog; en 4) er wordt nog steeds reikhalzend uitgekeken naar overtuigend bewijs dat het verhogen van de  $\text{NAD}^+$  spiegels metabole stoornissen is de mens kunnen herstellen.

Op basis van de literatuurstudie in **Hoofdstuk 2** lijkt de suppletie van  $\text{NAD}^+$ -precursoren via de voeding een manier om het gezond ouder worden te bevorderen

en de leeftijdsafhankelijke achteruitgang van skeletspiermassa en functie tegen te gaan. Om dit te onderzoeken is in **Hoofdstuk 3** het effect van suppletie met NAD<sup>+</sup>-precursoren op de mitochondriële functie van de skeletspieren onderzocht in veertien fysiek beperkte ouderen in een gerandomiseerde en gecontroleerde klinische studie. De deelnemers hebben gedurende 32 dagen 207.5 mg NAD<sup>+</sup>-precursoren (bestaande uit L-tryptofaan, nicotinezuur en nicotinamide) als supplement ingenomen, of er is een controlemiddel ingenomen zonder de NAD<sup>+</sup>-precursoren. Alle deelnemers hebben beide periodes doorlopen waarbij niet bekend was in welke volgorde zij de supplementen ontvingen. De resultaten laten zien dat hoewel de NAD<sup>+</sup> concentraties in de skeletspier niet significant verschillend bleken in vergelijking met de controleconditie, de concentratie van het afbraakproduct methyl-nicotinamide significant hoger was na suppletie met NAD<sup>+</sup>-precursoren. Dit resultaat wijst mogelijk op een verhoogd NAD<sup>+</sup> metabolisme. Omgekeerd verbeterde de mitochondriële respiratiecapaciteit niet door suppletie met NAD<sup>+</sup>-precursoren. Ook de efficiëntie voor het leveren van inspanning was niet veranderd na suppletie met NAD<sup>+</sup>-precursoren. Daarmee zijn deze bevindingen in overeenstemming met eerdere bevindingen over de werkzaamheid NAD<sup>+</sup>-precursoren in mensen. NAD<sup>+</sup> suppletie door middel van L-tryptofaan, nicotinezuur en nicotinamide verhoogt dus de methyl-nicotinamide niveaus in skeletspierweefsel, maar verbetert de mitochondriële functie en skeletspierfunctie niet in fysiek beperkte ouderen.

De relatie tussen de leeftijdsgebonden achteruitgang van de mitochondriële functie en het effect hiervan op de werking van de skeletspieren is nog niet helemaal duidelijk. De leeftijdsgebonden afname van de mitochondriële capaciteit is mogelijk te wijten aan veroudering, maar kan ook worden verklaard door een leeftijdsgebonden afname van fysieke activiteit. **Hoofdstuk 4** brengt in kaart in welke mate fysieke activiteit bijdraagt aan de afname van de mitochondriële functie en spiergezondheid tijdens het verouderingsproces. Dit werd bestudeerd door middel van een gedetailleerde metabole fenotypering van 59 personen met verschillende niveaus aan fysieke activiteit variërend van kwetsbare ouderen tot atleten op leeftijd, en gezonde jonge volwassenen die als controle golden. Het vergelijken van deze groepen laat zien dat veroudering geassocieerd is met een afname van de mitochondriële capaciteit, inspanningscapaciteit en -efficiëntie, loopstabiliteit, spierfunctie en insulinegevoeligheid. Bovendien kan een hoger niveau van fysieke activiteit door regelmatige inspanning de effecten van

veroudering gedeeltelijk tegengaan. Deze resultaten ondersteunen het idee dat de mitochondriën een therapeutisch doelwit zijn om de achteruitgang van de gezondheid van skeletspieren door veroudering tegen te gaan en om de fysieke functie en prestaties van de skeletspieren te kunnen behouden.

Het is bekend dat het 24-uurs ritme van het metabolisme betrokken is bij de ontwikkeling van leeftijdsgebonden metabole stoornissen. Recent is aangetoond dat de mitochondriële functie van de skeletspieren en het energiemetabolisme een dag-nachtritme vertonen in gezonde jonge mannen. Of het dag-nachtritme in de mitochondriële functie van de skeletspieren en het energiemetabolisme veranderd is in ouderen met metabole stoornissen is nog onbekend. In **Hoofdstuk 5** is onderzocht of het ritme van de mitochondriële functie van de skeletspieren is veranderd in een groep van twaalf mannen van middelbare tot oudere leeftijd met overgewicht en insulineresistentie door middel van een reeks skeletspierbiopten verspreid over 24 uur. De mitochondriële functie vertoonde geen dag-nachtritme bij deze groep deelnemers. Bovendien was het ritme van genexpressie van *PER2* (de negatieve terugkoppeling van de biologische klok) verstoord. Eveneens bleek er gedurende de 24 uur sprake te zijn van metabole inflexibiliteit. Deze resultaten illustreren het belang van de biologische klok voor het goed functioneren van het metabolisme en vergen nader onderzoek met interventies die erop gericht zijn het ritme te herstellen.

Het verouderingsproces gaat gepaard met een toegenomen mate van overgewicht en obesitas, wat op zijn beurt weer bijdraagt aan de ontwikkeling van niet-overdraagbare ziekten. Omdat overgewicht het resultaat is van een chronische positieve balans tussen de inname van energie vergeleken met de gebruikte energie, is er meer aandacht gekomen voor het onderzoeken van methodes om de energiebalans weer te herstellen. Het activeren van bruin vetweefsel, vetweefsel dat bijzonder rijk is aan mitochondriën en energie uit voedsel kan omzetten in warmte (thermogenese), kan mogelijk bijdragen aan het herstellen van de energiebalans in de mens. Onlangs is aangetoond dat de beschikbaarheid van creatine in vetweefsel vergaande effecten heeft op de thermogenese en de energiebalans in muizen. Welk effect creatine heeft op de thermogenese en de energiebalans in de mens is nog onbekend. In **Hoofdstuk 6** werd in 14 gezonde volwassen vegetariërs in een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie het effect van creatine suppletie op de activering van het bruin vetweefsel en

op de dieet-geïnduceerde thermogenese onderzocht. Suppletie met creatine bij deze jonge gezonde volwassene leidt niet tot een verbeterde activering van het bruin vetweefsel na blootstelling aan kou. Ook neemt de dieet-geïnduceerde thermogenese niet toe. Deze resultaten sluiten niet uit dat creatine suppletie in mensen met obesitas mogelijk wel van toegevoegde waarde is voor het toenemen van bruin vet activatie en dieet-geïnduceerde thermogenese, dus is er aanvullend onderzoek nodig om deze vraag te beantwoorden.

## Conclusies

Het doel van dit proefschrift was om nieuwe doelen te identificeren en te onderzoeken om het gezond ouder worden te bevorderen door de metabole gezondheid te verbeteren. **Hoofdstuk 2** suggereert dat voor NAD<sup>+</sup> suppletie een gecombineerde aanpak met een andere interventie vereist om het volledige potentieel te benutten, aangezien suppletie met NAD<sup>+</sup>-precursoren alleen de mitochondriële functie niet verbeterde (**Hoofdstuk 3**). Tevens levert **Hoofdstuk 4** duidelijk bewijs dat lichaamsbeweging op hogere leeftijd gunstig is voor het behoud van de algehele metabole gezondheid en fysieke prestaties.

Aangezien NAD<sup>+</sup> betrokken is bij de aansturing van de biologische klok kan de afname van NAD<sup>+</sup> met veroudering een factor zijn in het verlies van het ritme in de mitochondriële functie en componenten van de biologische klok zoals gevonden in **Hoofdstuk 5**. In het geval dat veroudering inderdaad bijdraagt aan het verlies van het 24 uren ritme van de stofwisseling zou het interessant zijn om vervolgens strategieën te onderzoeken die erop gericht zijn het ritme te herstellen.

Hoewel er geen effecten van creatinesuppletie op bruin vet activering of door dieet-geïnduceerde thermogenese werden waargenomen in **Hoofdstuk 6**, moet de rol van creatine binnen de energiebalans van de mens verder worden onderzocht om volledig te worden opgehelderd.